

| | |
|---------|---|
| 学位授与番号 | 医博乙第1166号 |
| 学位授与年月日 | 平成4年3月4日 |
| 氏名 | 堀本孝士 |
| 学位論文題目 | 正常ヒトおよび慢性関節リウマチ患者の多形核白血球におけるインターロイキン-1活性およびその阻害活性に関する研究 |
| 論文審査委員 | 主査 教授 富田 勝郎 |
| | 副査 教授 松島 綱治 |
| | 教授 松田 保 |

内容の要旨および審査の結果の要旨

正常ヒト末梢血，慢性関節リウマチ（rheumatoid arthritis, RA）患者末梢血およびRA患者関節液の多形核白血球（poly-morphonuclear leucocyte, PMN）のインターロイキン-1（interleukin-1, IL-1）産生能とIL-1阻害因子の有無について検討した。

正常ヒト末梢血，RA患者末梢血およびRA患者関節液より分離したPMNの溶解質と，PMNを最終濃度 $0.1\mu\text{g}/\text{ml}$ のphorbolmyristate acetate（PMA）で刺激した培養上清のIL-1活性を，lymphocyte activating factor assay（LAFアッセイ）および酵素免疫法（enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA法）にて測定し，次の結果と結論を得た。

18時間培養上清において，LAFアッセイでは正常ヒトPMNの5例中3例，RA患者末梢血PMNの5例中4例，RA患者関節液PMNの5例中5例にLAF活性が認められた。ELISA法では全例にIL-1 α および β が検出された。PMNの溶解質については，LAFアッセイではIL-1活性は検出されなかったが，ELISA法では13例中8例にIL-1 α あるいは β が検出された。正常ヒト末梢血PMNのPMA刺激後のLAF活性の経時的变化を検討したところ，刺激後12時間より活性が認められ18～24時間で最高に達する症例（I型）と，刺激後10分に第一のピークがあり18～24時間に第二のピークが認められる二相性のIL-1産生様式を示す症例（II型）の二型が認められた。さらに，このPMN由来のLAF活性は抗IL-1抗体により濃度依存性に抑制され，LAF活性を示したPMN培養上清は樹立家兔滑膜線維芽細胞（HIG-82株）からのコラゲナーゼ産生を促すIL-1の生理活性を持っていた。PMN溶解質はヒト・リコンビナントIL-1 β （1 ng）のLAF活性を濃度依存性に抑制した。PMN溶解質は全てIL-1 β 阻害活性を有しており，特にRA患者関節液PMN溶解質は他のPMN溶解質と比べ有意（ $p<0.05$ ）に高いIL-1 β 阻害率を示した。

以上の結果から，PMNはIL-1およびIL-1阻害因子の両方を有し，局所での関節破壊をコントロールする重要な細胞であると考えられた。

以上，本研究はRAをはじめとする種々の関節疾患における関節軟骨破壊の病因解明，ひいては予防治療に貢献する有益な研究であると考えられた。